

PERCOBAAN ENTEROMEGALI PADA MENCIT DAN GERBIL (MERIONES UNGUICULATUS) DISEBABKAN SULFAS ATROPIN DAN CHLORPROMAZINE HCL.

Iwan T. Budiarmo +, Roedyanto Tjokrosapoetro, Frans Sukardi, Irma Hassan dan
Tjandra Tedjasukmana ++

ABSTRACT

Seventy nine mice and 18 gerbils were used in this experiment. The Chlorpromazine Group consisted of 39 mice and 12 gerbils. Each animal was injected with Chlorpromazine HCl 50 mg per kilogram body weight. Injections were administered twice a week for a period of 10 weeks. Clinical signs were only found in mice. Abdominal distention was transient in few animals and persisted in few others until the experiment was terminated. Few animals, without signs of meteorismus, developed priapismus and seminal discharge.

The gut weight expressed in percentage of the total body weight of the enteromegalic mice was above 13 %, whereas that of the control animals varied between 6.3 % and 12.4 %.

One gerbil developed segmental hydrosalpinx.

Forty mice and 6 gerbils in the Sulfas Atropin Group were treated similarly as those of the Chlorpromazine Group, but injected with Atropini Sulfas daily at the rate of 0.330 mg to 0.660 mg per kilogram body weight for 14 or 20 days. Abdominal distention and/or enteromegaly did not occur at the termination of the experiment.

PENDAHULUAN

Dewasa ini sudah banyak macam obat dipasarkan dan digunakan untuk pengobatan berbagai jenis penyakit, di antaranya adalah obat-obat yang bersifat anti-kholinergik, umamanya Atropin dan Chlorpromazine.

Jaman dahulu, sebelum L-Dopa ditemukan, salah satu obat pilihan utama yang digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan gangguan keseimbangan fungsi gerakan otot skelet pada penyakit Parkinsonism adalah Atropin. Ternyata penggunaan Atropin setiap hari dan terus-menerus dalam jangka waktu yang lama, di samping dapat mengakibatkan sembelit yang degil, ia juga menyebabkan megakolon (Siegmund, 1935).

SMITH (1972) menyuntik mencit dewasa secara intraperitoneal (IP) dengan dosis 0,0066 mg Atropin setiap hari selama 2 minggu dan kemudian dibunuh pada akhir percobaan. Antara minggu ke-2 dan ke-8 post-injectionam mencit tadi menunjukkan kelainan konstipasi

kolon yang muskil. Secara mikroskopik bagian ini mengalami perubahan pada bagian myenteric plexus dan fragmentasi axon, yang diduga akibat kematian sel-sel neuronnya.

Obat lain yang banyak digunakan sebagai penenang pada umumnya bersifat anti-kholinergik. Di antaranya yang terkenal dan banyak dipakai sebagai pengobatan pasien sakit jiwa ialah Chlorpromazine; ternyata Chlorpromazine juga bersifat adrenergik. Pemberian obat ini dengan dosis yang tinggi dan dalam jangka waktu yang lama, sering mengakibatkan konstipasi yang degil. (JOHNSTON dan GIBSON, 1959).

ZIMMERMAN (1962) melaporkan, bahwa suntikan Chlorpromazine secara IP pada tikus mengakibatkan terjadinya megakolon. Hal yang sama juga dilaporkan oleh SMITH (1972) pada mencit.

Pada kesempatan ini penulis melaporkan hasil penelitian dari mencit dan gerbil yang disuntik dengan Atropin dan Chlorpromazine.

BAHAN DAN METODA

Hewan percobaan: Tujuh puluh sembilan ekor mencit jantan putih yang umurnya berlainan dan delapan belas ekor gerbil betina yang berumur 10 bulan dipakai untuk percobaan.

+ Staf peneliti, Puslit Kanker dan Pengembangan Radiologi, Badan Litbangkes Depkes.

++ Bagian Patologi-Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

(Tabel 1 dan 2).

Obat percobaan. Yang digunakan dua macam obat antikholinergik, ialah Sulfas Atropin dan Ethibornal (Chlorpromazine HCl). Keduanya adalah buatan pabrik obat Ethica di Jakarta.

Perlakuan Hewan Percobaan

Trial I. Terdiri dari 2 group dan masing-masing group terdiri dari 8 ekor mencit dewasa (Group A) dan 10 ekor mencit berumur 4 minggu (Group B). Group pertama setiap hari disuntik dengan Sulfas Atropin (SA) 0,00625 IP sebanyak 14 X dan dibunuh pada minggu ke-20, sedangkan group kedua disuntik dengan obat dan dosis yang sama sebanyak 20 X dan dibunuh pada minggu ke-18 (Tabel 1).

Trial II: Terdiri dari 2 group. Group C terdiri dari 10 ekor mencit dewasa dan disuntik setiap hari dengan 0,01250 mg S.A. selama 20 X dan dibunuh pada minggu ke-20. Group D terdiri dari 12 ekor mencit berumur 4 minggu dan setiap hari disuntik IP dengan 0,00625 mg Sulfas Atropin selama 20 X dan dibunuh pada minggu ke-14 (Tabel 1).

Trial III: Terdiri dari 6 ekor gerbil dewasa, disuntik intra-peritoneal setiap hari dengan 0,01250 mg Sulfas Atropin sebanyak 20 X dan dibunuh pada minggu ke-42 (Tabel 1).

Trial IV: Terdiri dari Group F dan Group G yang masing-masing mempunyai 5 ekor mencit dewasa dan 7 ekor mencit berumur 3 minggu. Semua mencit seminggu 2 X disuntik intra-peritoneal dengan 1 mg Chlorpromazine HCl

selama 10 minggu dan dibunuh pada minggu ke-20 (Tabel 2).

Trial V: Terdiri dari Group H dan Group I yang masing-masing terdiri dari 12 ekor mencit berumur 4 minggu dan 15 mencit berumur 2 bulan. Setiap hewan disuntik intra-peritoneal dengan 1 mg Chlorpromazine seminggu 2 X sebanyak 20 X dan dibunuh pada minggu ke-14 (Tabel 2).

Trial VI. Terdiri dari 12 gerbil dewasa (Group I) dan diperlakukan sama seperti pada Trial IV, tetapi dibunuh pada akhir minggu ke-42.

Setiap 6 ekor mencit atau 2 ekor gerbil ditempatkan dalam 1 kandang plastik yang diberi alas serbuk gergaji. Kandang dibersihkan dan alas diganti seminggu sekali. Makanan dan air minum diberikan secara *ad libitum* selama masa percobaan. Semua hewan ditimbang berat badannya sebelum percobaan dimulai dan kemudian setiap minggu sekali selama masa percobaan.

Pemeriksaan patologi-anatomi: Selama masa percobaan, baik hewan yang mati semasa diobservasi maupun yang dibunuh pada akhir masa percobaan, semuanya diautopsi. Alat-alat tubuh seperti hati, limpa, lambung, usus, ginjal dan pancreas dikumpulkan dan diawetkan di dalam larutan 10 % formalin. Setelah matang, alat-alat tubuh tersebut diproses menurut prosedur standar untuk pembuatan kupe histologi dan diwarnai dengan haematoxylin dan eosin.

Table 1. Jumlah hewan, umur hewan, dosis Atropin dan jumlah suntikan yang diberikan pada Mencit dan Gerbil selama masa percobaan.

TRIAL	GROUP	Jumlah hewan	Umur hewan	Atropin (mg)	Jumlah suntikan	Dibunuh minggu ke	Keterangan
I	A	8 mencit	≥ 2 bulan	0,00625	14 X	XX	* 1 ekor mati pada minggu I 1 ekor retentio urinae
	B	10 mencit	4 minggu	0,00625	20 X	XVIII	
	C	10 mencit	≥ 2 bulan	0,01250	20 X	XX	
II	D	12 mencit	4 minggu	0,00625	20 X	XIV	
III	E	6 gerbil	> 10 bulan	0,01250	20 X	XLII	

Tabel 2. Jumlah hewan, umur hewan, jumlah kematian dan jenis kelainan patologi-anatomi pada mencit dan gerbil yang disuntik I.P. dengan 1 mg Chlorpromazine HCl 2 X seminggu, selama 10 minggu.

TRIAL	GROUP	Jumlah hewan	Umur hewan	Mati pada minggu ke					Dibunuh Minggu ke	Enteromegali			Priapism	Retur	Hydrosalpx	Lesi hati
				I	II	III	IV	XI		PM	BL	TR				
IV	F	5 mencit	≥ 2 bulan	-	-	-	-	1	XX	-	-	-	-	-	-	TP
	G	7 mencit	3 minggu	2	-	-	1	-	XX	1	2	-	-	-	-	TP
V	H	12 mencit	4 minggu	3	1	3	-	-	XIV	-	-	4	3	-	-	TP
	I	15 mencit	≥ 2 bulan	4	2	-	-	-	XIV	-	-	3	2	1	-	S
VI	J	12 gerbil	≥ 10 bulan	-	1	-	1	-	XLII	-	-	-	-	-	1	TP

Keterangan : PM = permanen,
BL = border line,

TR = transien,
TP = tidak diperiksa,

Retur = retentio urinae,
Hydrosalpx = hydrosalpinx

HASIL PERCOBAAN

Gejala klinik :

1. Kelompok Sulfas Atropin: Baik mencit maupun gerbil yang disuntik dengan Sulfas Atropin secara intra-peritoneal tidak ada yang menunjukkan kelainan gejala klinik dan hanya ditemukan 1 ekor kematian pada minggu ke-1 dari Trial II Group D(Tabel 1).
2. Kelompok Chlorpromazine: Semua mencit yang disuntik dengan Chlorpromazine menunjukkan gejala umum sebagai berikut: Beberapa menit setelah disuntik, mencit-mencit kelihatan menjadi kurang aktif dan matanya menutup seperti mengantuk. Bila diusik, maka terjadi eksitasi dan kadang-kadang melakukan gerakan loncat. Semua hewan akhirnya menjadi tertidur kira-kira lima menit post-injectionam. Pada waktu ini, sekali pun diusik mereka tidak terbangun. Napasnya kelihatan cepat. Di antaranya ada yang terus mati (Tabel 2).

Masing-masing 1 ekor dari mencit Trial IV (Group G), mulai menunjukkan adanya gejala meteorismus pada minggu ke-7, ke-10 dan ke-12 berupa bagian perut sebelah kanan membuncit. Dari ke-3 ekor mencit hanya 1 ekor yang membuncit pada minggu ke-7, berkembang terus secara progresif dan akhirnya menjadi permanen sampai akhir minggu ke-20. Sedangkan sisanya yang sudah kelihatan mulai membuncit itu tidak berkembang terus, bahkan sebaliknya makin lama makin mengecil sampai pada akhir masa percobaan.

Pada Trial V ditemukan masing-masing 4 ekor dan 3 ekor dari Group H dan Group I yang menunjukkan gejala meteorismus transien setelah minggu ke-9. Masing-masing 3 ekor dan 2 ekor dari group yang sama memperlihatkan gejala priapismus, di mana preputium dan penisnya kelihatan jelas menonjol.

Pada gerbil, gejalanya dimulai beberapa menit setelah disuntik, dengan melakukan gerakan yang melintir-lintir seperti ada yang kesakitan di dalam perutnya. Lalu diikuti dengan gerakan ataksia, eksitasi dan meloncat. Di antaranya ada yang bulu-bulunya kelihatan berdiri dan terjadi kaku kuduk (opisthotonus). Ada juga yang bergerak dengan gaya buaya berjalan, karena kedua kaki belakang kelihatan seperti menjadi lemah dan terentang ke lateral. Kegiatan ini makin lama makin lemah dan akhirnya tertidur. Gejala meteorismus tidak nampak. Ada dua ekor gerbil yang mati, masing-masing pada minggu ke-2 dan ke-4 (Tabel 2).

Perubahan makroskopik

1. Kelompok Atropin. Baik mencit maupun gerbil dalam kelompok ini boleh dikatakan tidak menunjukkan adanya perubahan patologi. Ada beberapa ekor yang memperlihatkan tanda-tanda bekas peritonitis, di mana ditemukan bercak-bercak penebalan dari selaput serosa dan beberapa berkas pita-pita jaringan ikat yang mengadakan pertautan antara alat tubuh, seperti antara hati dengan lambung atau usus atau

ginjal.

2. Kelompok Chlorpromazine: Hampir semua hewan, baik mencit maupun gerbil, yang disuntik dengan Chlorpromazine menunjukkan bekas-bekas peritonitis yang nyata. Kapsula dari hati, ginjal dan serosa usus kelihatan sebagian atau seluruhnya menebal, dan bahkan ada terjadi pertautan/perlekatan di antara alat-alat tubuh tersebut. Tiga ekor mencit dari Group G (Trial IV) 4 ekor dari Group H (Trial V) yang secara klinik menunjukkan meteorismus, ternyata hanya 1 ekor saja yang dari group G, yang nampak nyata menunjukkan pembesaran yang luar biasa. Ternyata bagian usus yang membesar itu ialah bagian distal dari jejunum dan proximal dari ileum. Lumen dari bagian yang meluas ini berisi makanan yang semi-solid dan dindingnya tidak menipis. Batas peralihan antara bagian usus yang normal dengan yang membesar, baik yang di proximal atau distal, adalah gradual. Lumennya kira-kira 10 X dari luas lumen yang normal. Bilamana seluruh saluran cerna (lambung + usus + caecum + colon + rectum) plus isinya ditimbang dan kemudian jumlah berat tersebut dibandingkan dengan berat badan keseluruhan dan dinyatakan dalam % berat organ terhadap berat badan, maka pada yang normal % itu berkisar antara 6,3 % dan 12,4 %. Persentase dari mencit yang mengalami enteromegali ini adalah 31 %. Sedangkan % dari saluran cerna mencit-mencit yang pernah mengalami meteorismus transien secara klinik berkisar antara 13 % dan 14 %.

Dari 3 ekor mencit Group H dan 2 ekor Group I (Trial V) yang mengalami priapismus, ditemukan kelenjar prostatnya membesar dan isinya putih kental seperti krim susu.

Seekor mencit dari Group I (Trial IV) menunjukkan pembesaran dari vesica urinaria, kira-kira 5 X daripada yang normal.

Seekor gerbil dari Group J (Trial VI), menunjukkan dilatasi segmental dari saluran tuba fallopii yang terletak dekat ovarium kiri yang berdiameter 1 cm dan panjangnya 2 cm.

Pemeriksaan mikroskopik: Pemeriksaan histologi hanya dilakukan secara selektif pada hewan-hewan dari kelompok Chlorpromazine, yakni 3 ekor dari Group G (Trial IV), 6 ekor dari Group H (Trial V) dan 9 ekor dari Group I (Trial V); hewan-hewan ini semasa hidupnya

memperlihatkan gejala meteorismus atau priapismus atau pada waktu autopsi ditemukan kelainan patologik. Sedangkan hewan dari Group F (Trial IV) dan semua hewan dari kelompok Atropin tidak diperiksa secara mikroskopik.

Saluran cerna: Secara mikroskopik, di samping masih terlihat sisa bekas serositis khronik, di mana lapisan serosanya menebal, fibrotik dan kadang-kadang masih ada sebulan sel-sel radang, ditemukan gambaran lapisan mukosa dan lapisan-lapisan muskularisnya tidak berbeda dari gambaran saluran cerna hewan normal, terutama dari hewan-hewan yang mengalami transient meteorismus. Sedangkan dari seekor yang mengalami enteromegali, sekalipun bagian lumen dari usus halus itu mengalami dilatasi beberapa kali daripada yang normal, akan tetapi dindingnya tidak ikut menipis karena rentangan akibat penambahan kaliber lumen tersebut. Bahkan sekaligus lapisan mukosa dan lapisan-lapisan muskularis kelihatan menebal. Lapisan proprianya disebuk dengan banyak sel-sel radang, terutama sel-sel bunder dan sedikit eosinophil.

Gambaran dari ganglion autonomik, baik plexus Auerbach maupun plexus Meissner nampak tidak mengalami perubahan. Hanya ada beberapa dari sel-sel neuronnya kelihatan membesar dan sitoplasmanya lebih pucat atau mengalami vakuolisasi. Ganglion-ganglion ini ditemukan pada dinding usus, baik yang mengalami transient meteorismus maupun pada bagian usus yang mengalami enteromegali.

Hati Pemeriksaan hati hanya dari mencit-mencit Group I (Trial IV) yang dibunuh pada minggu ke-14. Sebagian atau seluruh kapsula hati tampak menebal karena radang dan fibrosis akibat bekas serositis chronica. Beberapa hati menunjukkan adanya sebulan sel-sel radang bander di sekitar pembuluh darah dan portal triad. Lima dari 9 hati mencit menunjukkan adanya kelainan pada intinya. Perubahan ini terdiri dari inti yang membesar, hyperkromatik dan khromatin kasar. Kadang-kadang dinding inti menebal. Ada inti yang berbentuk labu dan dumbel. Kadang-kadang ditemukan sel hati yang mengandung 3 atau 4 inti.

Kelenjar prostat Kelenjar-kelenjar prostat dari mencit yang mengalami priapismus, lumen-lumennya meluas dan dilapis dengan epithel kuboidal atau torak dan lumennya berisi penuh bahan koloid.

Buah zakar: Testes dari mencit-mencit yang

menunjukkan gejala priapismus, gambaran tubulus seminiferus masih normal, tetapi susunan sel spermatogium tidak jelas dan sel-sel tercerai-berai serta mengurangi jumlahnya. Sperma ada, tetapi tidak banyak. Di dalam lumen epididimis dan vasa deferens, sebagian atau seluruhnya diisi dengan campuran sisa-sisa sel spermagenia dan sperma.

Limpa: Kebanyakan folikel-folikel dari jaringan limfoidnya mengalami hipertrofi dan hiperplasi. Kapsulnya menebal dan fibrosis karena akibat serositis.

Ginjal dan pankreas: tidak mengalami kelainan, kecuali kapsulnya menebal dan fibrosis akibat proses peritonitis.

DISKUSI

Kelompok mencit dan gerbil yang disuntik dengan Atropin baik dengan dosis 0,00625 mg atau 0,1250 mg tidak ada yang menunjukkan keracunan, kecuali 2 ekor mencit dari Group D dan 1 ekor mati pada minggu ke-2 dan 1 ekor memperlihatkan retensio urinae. Hasil ini bertentangan dengan laporan penelitian dari SMITH (1972), di mana dikatakan bahwa pada semua mencit terjadi megakolon setelah disuntik 0,00666 mg setiap hari selama 14 X. Padahal mencit kami ada yang disuntik sampai 20 X dan dosisnya dinaikkan sampai 2 X, dan umurnya jauh lebih muda. Perbedaan ini kemungkinan besar diakibatkan oleh karena strain dan sifat genetik yang berbeda. Juga tambahan waktu observasi setelah suntikan terakhir, kelihatannya tidak berpengaruh.

Chlorpromazine adalah senyawa sintetik bahan organik yang berupa bubuk kristal putih semua kelabu dan berbau agak keras. Dosis oral pada hewan kecil (anjing) adalah 4 – 5 mg/kg dan parenteral 2,5 mg/kg (DAYKIN, 1960). Pada manusia dewasa dosis parenteral per kali suntik adalah antara 25 dan 50 mg dan boleh diberikan 3 – 4 kali sehari. Dosis totalis maksimalis per hari diberikan sampai 1.600 mg, terutama pada sakit jiwa (kira-kira antara 4 – 3,5 mg/kg/hari). Pada orang, dengan dosis ini dan digunakan setiap hari terus-menerus dalam jangka lama, dapat mengakibatkan megakolon (JOHNSTON dan GIBSON, 1959).

Percobaan kami menggunakan dosis 50 mg/kg/hari pada mencit dan 20 mg/kg/hari pada gerbil. Dosis-dosis ini kelihatan sebagai dosis maksimal yang masih dapat ditolerer

oleh mencit dan gerbil, sekalipun sudah ada beberapa ekor yang mati setelah disuntik beberapa kali saja. Dengan demikian dosis yang dipergunakan dalam penelitian ini kira-kira 2 X dari dosis maksimal terapeutik manusia atau hewan.

ZIMMERMAN (1962) melaporkan, bahwa Chlorpromazine yang disuntikkan pada tikus dengan dosis 46 mg/kg menyebabkan lebih dari 40 % mengidap megakolon. Dikatakan bahwa yang jantan lebih peka daripada yang betina. Pendapat ini sesuai dengan hasil penelitian SMITH (1972), yang menggunakan hewan mencit.

Hasil percobaan kami berbeda dengan hasil-hasil mereka karena :

- 1) Dari 39 ekor mencit jantan yang disuntik dengan Chlorpromazine hanya pada 1 ekor terjadi enteromegali, 2 ekor borderline enteromegaly dan 7 ekor transient enteromegaly.
- 2) Bagian usus yang berubah, bukannya kolon, tetapi usus halus.

Perbedaan ini mungkin sekali diakibatkan karena pemakaian jenis dan strain hewan percobaan yang berbeda. Dengan demikian maka mencit kelihatannya jauh lebih resisten daripada tikus. Pendapat kami sesuai dengan hasil penelitian dari KEELER dkk (1966).

ZIMMERMAN (1962) melaporkan, bahwa megakolon dapat terjadi setelah beberapa hari atau minggu dan bahkan 5 bulan kemudian setelah suntikan Chlorpromazine yang terakhir. Hal ini tidak sesuai dengan hasil percobaan kami, karena hanya hewan yang menunjukkan gejala meteorismus pada waktu periode penyuntikan saja yang akan mengalami enteromegali. Sedangkan hewan-hewan yang tidak pernah memperlihatkan meteorismus selama masa penyuntikan dengan Chlorpromazine, biasanya tidak akan terjadi enteromegali sekalipun observasinya diperpanjang lagi sampai 10 atau 32 minggu setelah suntikan yang terakhir.

Hasil penelitian kami menunjukkan, bahwa efek dari Chlorpromazine adalah permanen dan bagian usus haluslah yang paling terkena. Alasannya mengapa hanya segmen ini saja yang berubah, kami belum dapat menjelaskan.

KEELER dkk. (1966) dalam percobaannya menerangkan, bahwa terjadinya enteromegali mungkin diakibatkan oleh keracunan karena kontak langsung antara bagian usus yang ber-

ubah dengan larutan quinacrine yang disuntikkan secara intra-peritoneal, seperti terjadinya enteromegali pada penyakit Chagas, yang disebabkan oleh infeksi langsung dari *Trypanosoma cruzi* ke plexus myenterik (KOBERLE, 1963) dan megakolon akibat pengrusakan sel-sel ganglion karena kontak langsung dengan larutan sublimat (IMAMURA dkk., 1975). Sedangkan dalam percobaan kami, sel-sel ganglion tidak ada yang rusak, dengan demikian enteromegali yang ditimbulkan oleh Chlorpromazine kemungkinan besar disebabkan karena gangguan fungsional seperti yang ditemukan pada pseudo-Hirschprung dan meconium plug syndrome (BERDON, dkk., 1977).

Keracunan Chlorpromazine pada manusia sering mengakibatkan gejala ikterus dan pada pemeriksaan hati ditemukan pembendungan cairan empedu. Pada mencit baik ikterus maupun statis tidak ditemukan, dan yang terlihat adalah perubahan bentuk dari inti sel hati, hiper-khromasia dari khromatin dan pembentukan sel datia hati. Dari observasi ini kami belum dapat menerangkan patogenesisnya.

Atrofi dari buah zakar pernah dilaporkan pada salah satu kera yang disuntik intra-muskuler dengan 1 — 15 mg/kg, 5 X seminggu (BRACELAND, 1959). Pada mencit kami, tidak ada yang mengalami atrofi testes, tetapi hanya dijumpai degenerasi tubulus seminiferous.

SPIES (1959) melaporkan, bahwa tikus yang diberi makanan defisiensi, banyak yang mengalami gejala priapismus dan atrofi testes. Perubahan ini dapat pulih kembali setelah susunan makanannya dikoreksi dengan tambahan skim milk.

Mencit kami, baik yang stock breed maupun yang kontrol, tidak ada yang mengalami gejala priapismus kecuali yang disuntik dengan Chlorpromazine.

Pada kelompok gerbil yang disuntik dengan Chlorpromazine dan dibunuh pada akhir minggu ke-42 hanya ada seekor yang menunjukkan dilatasi tuba falopii. Perubahan ini rupanya adalah permanen dan sebab-musababnya pun tidak dapat diterangkan karena hanya segmental dan sesisi saja.

RINGKASAN

Tujuh puluh sembilan ekor mencit dan 18 ekor gerbil dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok Chlorpromazine terdiri dari 39 ekor mencit dan 12 ekor gerbil, serta disuntik 2 X seminggu dengan 1 mg Chlorpromazine HCl selama 10 minggu. Gejala klinik hanya ditemukan pada mencit saja, di mana ada beberapa ekor yang mengalami meteorismus yang permanen dan beberapa hanya bersifat transien. Hewan-hewan yang tidak membuncit menunjukkan gejala priapismus. Pada autopsi ditemukan 1 ekor enteromegaly, 2 ekor borderline enteromegaly dan 7 ekor transient enteromegaly.

Satu dari 12 ekor gerbil menunjukkan segmental hydrosalpinx.

Kelompok Sulfas Atropin terdiri dari 40 ekor mencit dan 6 ekor gerbil. Setiap ekor disuntik dengan Sulfas Atropin 1 X sehari dengan dosis berkisar antara 0,330 mg dan 0,660 mg/kg/berat badan, sebanyak 14 sampai 20 X suntikan. Baik mencit maupun gerbil dari kelompok ini tidak menunjukkan kelainan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada Dr. David T. Dennis, Ketua U.S. Naval Medical Research Unit Detachment-2, Jakarta, yang telah menyumbangkan hewan gerbil untuk penelitian ini.

KEPUSTAKAAN

1. Berdon, W.L., Slovis, T.L., Campbell, J.B. Baker, D.H., and Hailer, J.O. (1977); Neonatal small left colon syndrome; Its relationship to aganglionosis and meconium plug syndrome. Radiology 125 : 457 — 462.
2. Braceland, F.J. Editor (1959): The effect of pharmacologic agents on the nervous system, research publication of the Association for Research in Nervous and Mental Disease, Baltimore, the Williams and Wilkins Comp. P.290.

3. Daykin, P.W. (1960); Veterinary applied pharmacology and therapeutics. London, Bailliere, Tindall & Cox. P. 225 – 231.
4. Goodman, L.S., and Gilman, A. (1958): The pharmacological Basis of therapeutics, 2nd Ed. New York, The Macmillan Comp. P. 1066 – 1067.
5. Imamura, K., Yamamoto, M., Sato, A., Kashiki, Y., and Kunieda, T. (1975): Pathophysiology of aganglionic colon segment: An experimental study on aganglionosis produced by a new method in the rat. *J. Pediat. Surg.* 10 : 865 – 873.
6. Johnston, I.D.A., and Gibson, J.B. (1959): Megacolon and volvulus in psychotics. *Brit. J. Surg.* 47 : 394 – 399.
7. Keeler, R., Richardson, H., and Watson, A.J. (1966): Enteromegaly and Steatorrhea in the rat following antraperitoneal quinaerine (atebrine). *Lab. Invest.* 15 : 1253 – 1262.
8. Koberle, F. (1963): Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas' disease. *Gut.* 4 : 399 – 402.
9. Siegmund, H. (1935): Anatomisch nachgewiesene Folgen von Tonus und Mutilitätsstörungen des Verdauungskannals bei Enzephalitikern die mit Atropin behandelt wurden. *Munch. Med. Wschr.* 82.453.
(Dikutip dari SMITH, B. in The neuropathology of the alimentary tract. Hal. 80. 1972. Edward Arnold Ltd. London)
10. Smith, B. (1972): The neuropathology of the alimentary tract. Edward Arnold Ltd, London. Hal. 80 – 91.
11. Spies, T.D. (1958): Some recent advances in nutrition. *J.A.M.A.* 167 : 675 – 690.
12. Von Oettingen, W.F. (1958): Poisoning, 2nd Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Comp. P. 300.
13. Zimmerman, G.R. (1962): Megacolon from large doses of Chlorpromazine. *Arch. Path.* 74 : 47 – 51.